

BEST AVAILABLE COPY

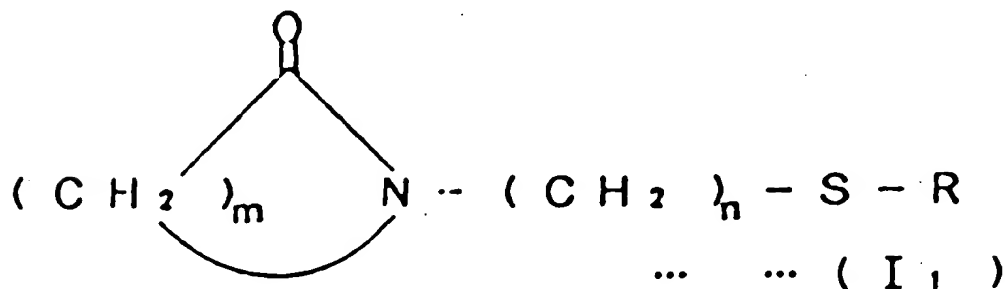
Translation of Japanese Patent Unexamined

Publication No. 62 - 238261

Patent Application No. 61 - 79174
Date of Patent Application 8th April, 1986
Publication No. 62 - 238261
Publication date 19th October, 1987

CLAIM 1:

Azacycloalkane derivatives of the formula (I₁)



wherein R is alkyl, m is integer of 2 - 4, n is integer of 1 - 15,
proviso that when n is 1 - 3, R is C₅₋₁₁ alkyl.

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-238261

⑪ Int. Cl.⁴C 07 D 207/27
A 61 K 47/00
C 07 D 211/76

識別記号

3 2 2

庁内整理番号

7242-4C
E-6742-4C
6761-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)10月19日

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全14頁)

⑭ 発明の名称 アザシクロアルカン誘導体および該誘導体を有効成分とする吸収促進剤

⑮ 特 願 昭61-79174

⑯ 出 願 昭61(1986)4月8日

⑰ 発 明 者 辻 正 義 鳥栖市曾根崎町992の13
 ⑰ 発 明 者 井 上 寿 孝 大川市酒見947
 ⑰ 発 明 者 八 谷 照 美 佐賀県神埼郡千代田町渡瀬1000
 ⑰ 発 明 者 中 島 幹 夫 鳥栖市今泉町2152番地
 ⑰ 発 明 者 斉 田 勝 佐賀県三養基郡基山町小倉855の75
 ⑰ 発 明 者 下 園 雄 治 鳥栖市田代大官町833の1
 ⑰ 発 明 者 香 月 真 澄 久留米市善導寺町飯田711
 ⑰ 出 願 人 久光製薬株式会社 鳥栖市田代大官町408番地
 ⑰ 代 理 人 弁理士 伊 東 辰 雄 外1名

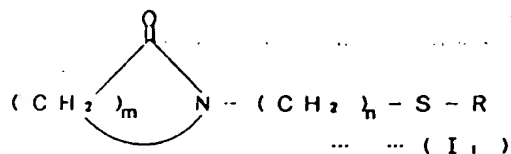
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

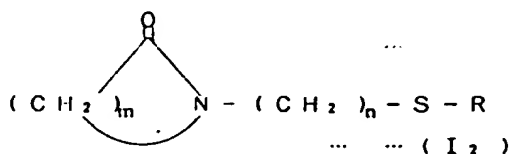
アザシクロアルカン誘導体および該誘導体を有効成分とする吸収促進剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I₁)

(式中、Rはアルキル基、■は2～4の整数、
 nは1～15の整数、但しnが1～3のとき
 Rは炭素数5～11のアルキル基を意味する)

で表わされるアザシクロアルカン誘導体。

2. 一般式(I₂)

(式中、Rはアルキル基、■は2～4の整数、

nは1～15の整数を意味する)

で表わされるアザシクロアルカン誘導体から選ば
 れる少なくとも一種の化合物を吸収促進活性成分
 とする吸収促進剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は薬物の浸透性および透過性を増大させ、
 かつ生体膜に対する刺激作用および全身的毒性が
 低いアザシクロアルカン誘導体および該誘導体を
 有効成分とする吸収促進剤に関するものである。

また、本発明の化合物(アザシクロアルカン誘
 導体)は薬物送達を促進する薬物として医薬品の
 みならず医薬部外品等の農薬および殺虫剤等にも
 利用可能なものである。

〔従来の技術〕

現在、公知の吸収促進剤としてはジメチルスル
 ホキシド、ジメチルアセトアミド、ピロリドン等
 の有機溶媒、および特開昭52-1035号公報におい
 て例えば1-n-ドデシルアザシクロヘプタン-
 2-オン(エイゾン)、特開昭60-36423号公報に

において例えばN-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン等の化合物が知られている。

また、1-(2-プロピルチオエチル)アザシクロペンタン-2-オンが"Zhur. obshchei Khim. 30, 4108 (1960)"に報告されているが、本発明の化合物が有する吸収促進作用に関しては、全く開示もなければそれを示唆する記載もないものである。

[発明が解決しようとする問題点]

近年、経皮吸収を目的とした製剤の開発について、その関心は次第に高まりつつある。その理由は、経皮的に局所性または全身性にその薬理作用を期待する薬物を投与した場合、薬物の持続性を維持できること、薬物の吸収速度の調節が容易であり投与過剰による副作用の防止が可能なこと、経口投与等にみられるような肝臓による初回通過効果による代謝の影響等が少なく薬物の有効利用が可能であること、肝臓障害等を伴う薬物でも比較的安全に投与できる等の利点を有するためである。しかし、正常な皮膚は当然外界からの刺激に

対する保護作用を有するため、薬物の吸収・透過は比較的困難なものとなっている。従って、薬物を軟膏、クリーム、ゲル、ローションまたは貼付剤の剤型で投与しても、目的とする薬効を充分に発現するために必要な薬物量が容易に吸収されないのが現状である。

また、皮膚以外の生体膜からの吸収経路、例えば経口、直腸、口腔、鼻、舌下等の投与方法においても薬物によってはそれに関わる生体膜を透過もしくは透過し難く、バイオアベイラビリティの低い薬物が数多く見られる。

従って、皮膚およびその他の生体膜に対する浸透・透過・吸収を充分高め、実用的使用濃度において充分な薬理効果を示し、かつそれ自身の局所毒性や全身毒性等が少なく、有用性および安全性の高い吸収促進剤が望まれている。

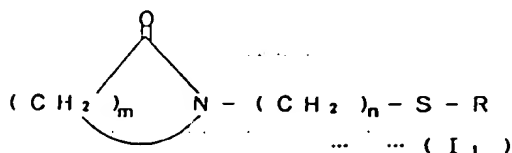
しかしながら、現在、公知の吸収促進剤は生体膜への浸透・透過の低い薬物のバイオアベイラビリティを高めるには未だ充分でなく、また皮膚刺激や過投による組織の変色や重篤な副作用を呈す

るものもあり、一般的な適応や使用法が制限されるなど実用性に問題が残っているのが現状である。

そこで本発明者は、従来公知のジメチルスルホキシドやアザシクロアルカン誘導体が有する吸収促進作用より実用的濃度においてさらに優れた吸収促進活性を有し、かつ安全性の高い化合物を開発するために鋭意研究を重ねた結果、チオエーテル結合を有するアルキル基をN位に置換してなるアザシクロアルカン誘導体が、その目的に充分適合し得ることを見出し本発明を完成したものである。

[問題を解決するための手段]

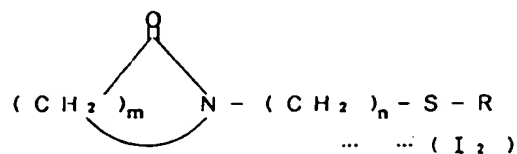
本発明は、下記一般式(I₁)



(式中、Rはアルキル基、 m は2~4の整数、 n は1~15の整数、但し n が1~3のときRは炭素数5~11のアルキル基を意味する)

で表わされるアザシクロアルカン誘導体に関するものである。

また、本発明は、下記一般式(I₂)



(式中、Rはアルキル基、 m は2~4の整数、 n は1~15の整数を意味する)

で表わされるアザシクロアルカン誘導体から選ばれる少なくとも一種の化合物を吸収促進活性成分とする吸収促進剤に関するものである。

なお、上記一般式(I₂)は一般式(I₁)を包含するものであり、以下、一般式(I₁)および(I₂)を総称して一般式(I)という。

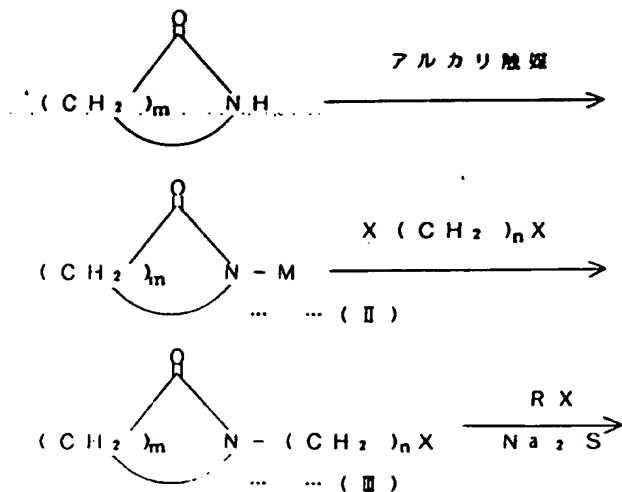
一般式(I)のRについて更に具体的に説明すると、アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキシル

デシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル等の直鎖状および分枝状アルキル基を意味するものである。

本発明の化合物は、以下に記載する方法、またはその他の公知方法によっても収率よく製造することができる。

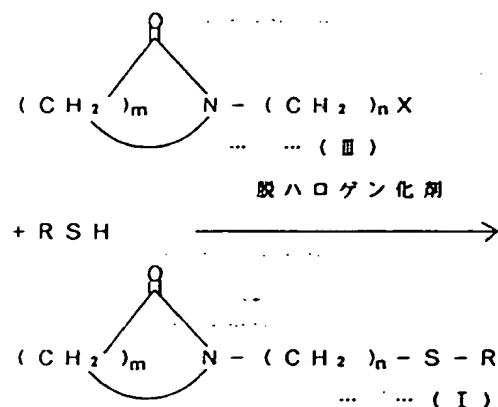
以下、本発明の化合物の製造法を例示する。

製 造 法 1

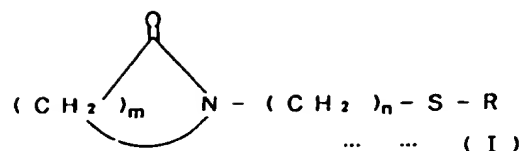


ウムプロミド、セチルトリメチルアンモニウムクロリド、セチルトリメチルアンモニウムプロミド等)の存在下、酸化ナトリウムのアルカリ水溶液中、0～300℃、好ましくは0～100℃にて2～10時間程、窒素雰囲気下反応させることにより目的化合物(I)を得ることができる。

製造法 2



(式中、Xはハロゲン原子またはメシル基または
トシル基を、R、■、nは前記と同じ意味
を有する)

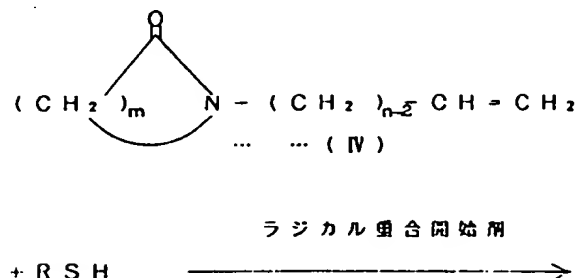


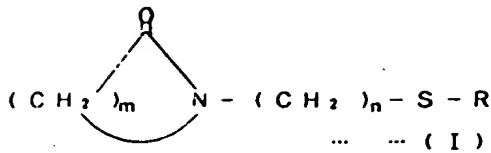
(式中、Mはアルカリ金属イオンを、Xはハロゲン原子またはメシル基またはトシル基を、R、 \bullet 、nは前記と同じ意味を有する)

アザシクロアルカン-2-オンとアルカリ触媒、例えばナトリウムアルコラートあるいは水系化ナトリウム等、または相間移動触媒、例えば硫酸テトラブチルアンモニウム等の存在下、反応に関与しない溶媒中（例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドあるいはジメチルスルホキシド等）0～300℃、好ましくは0～100℃で0.5～20時間程、窒素雰囲気下または非存在下で処理することにより（Ⅱ）を生成させ、これに過剰モルのジハロゲノアルキル類を加えて（Ⅲ）を合成する。更に得られた（Ⅲ）とハロゲノアルキル類を相間移動触媒（例えばセチルトリブチルホスホニ

製造法 1 より合成される合成中間体 (Ⅲ) とチオール類を通常公知の脱ハロゲン化剤 (例えば、1,5-ジアザビシクロ [4,3,0] ネン-5 (DBN)、1,8-ジアザビシクロ [5,4,0] ウンデセン-7 (DBU) 等) 存在下、反応に関与しない不活性溶媒中 (例えば、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドあるいはジメチルスルホキシド等) 0~300℃、好ましくは 0~100℃で 0.5~20 時間程、真空雰囲気下または非存在下で処理することにより目的化合物 (Ⅰ) が得られる。

製造法 3



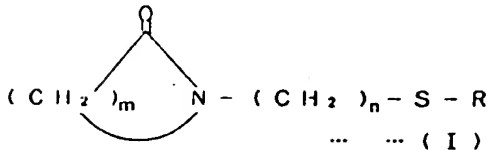
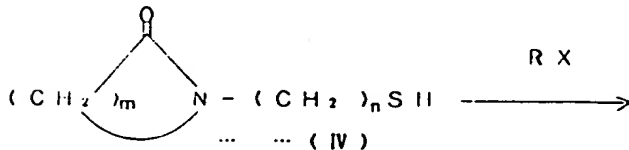


(式中、R、■ は前記と同じ意味を、n は 2～15の整数を意味する)

1-(n-アルケニル)アザシクロアルカン-2-オン(IV)とチオール類を通常公知のラジカル重合開始剤(例えば過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル等)存在下、反応に関与しない不活性溶媒中(例えばベンゼン、トルエン等)0～150℃で2～18時間程、窒素雰囲気下または非存在下で処理することにより目的化合物(I)が得られる。

その他の製造法として次に示す方法等がある。

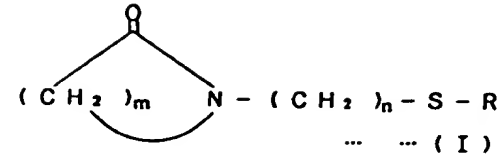
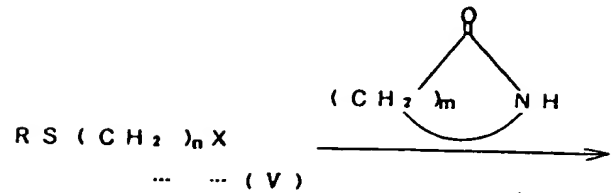
製造法 4



(式中、Mはアルカリ金属イオンを、Xはハロゲン原子またはメシル基またはトシル基を、R、■、nは前記と同じ意味を有する。)

なお、本製造法は通常行なわれるメルカプト基に対するアルキル化の方法に従って収率よく目的化合物(I)を得ることができる。

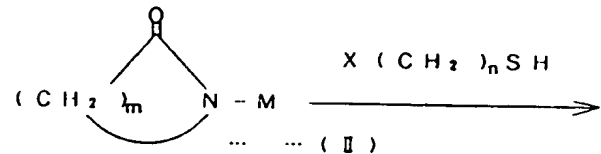
本発明で用いられる薬物は、生体膜浸透性あるいは透過性が、増強剤を必要とする程度に低い薬物であり、例えば抗生物質、化学療法剤、抗菌・殺菌・消毒剤、抗真菌剤、非ステロイド系抗炎症剤、ステロイド系抗炎症剤、制癌剤、向精神剤、局所麻酔剤、抗パーキンソン病剤、性ホルモン剤、



(式中、Xはハロゲン原子またはメシル基またはトシル基を、R、■、nは前記と同じ意味を有する)

なお、本製造法は通常行なわれるN位に対するアルキル化の方法に従って収率よく目的化合物(I)を得ることができる。

製造法 5



抗発汗剤、リンスクリーン剤、抗アレルギー剤、抗不整脈剤、抗高血圧剤、血管拡張剤、血管補強剤、筋弛緩剤、制吐剤、乾室治療剤、皮膚軟化剤、皮膚緩和剤、プロスタグランジン類、脂溶性ビタミン類、酵素類、ペプチドホルモン類、糖尿病治療剤、多糖類、動植物抽出エキス類、菌体エキス類、診断薬、防虫剤、殺虫剤、染色剤、農薬などが挙げられる。

これらの薬物の具体例は、以下の通りである。

1) 抗生物質

例えばペニシリンG、ペニシリンV、メチシリン、オキシサシリン、クロキシサシリン、アンピシリン、ヘタシリン、シクラシリン、アモキシシリン、カルペニシリン、スルベニシリン等のペニシリン型抗生物質。

セファロリジン、セファロチン、セファゾリン、セファログリシン、セファレドシン等のセファロスポリン型抗生物質。

ストレプトマイシン、カナマイシン、ジベカシン、ゲンタマイシン、フラジイマイシン等のアミ

ノグリコシド型抗生物質。

オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、ジメチルクロルテトラリイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン等のテトラサイクリン型抗生物質。

エリスロマイシン、ロイコマイシン、ジョサマイシン等のマクロライド型抗生物質。

リンコマイシン、クリンダマイシン等のリンコマイシン型抗生物質。

クロラムフェニコール、ミカマイシン、グラミシジン、グラミシジン-S、カブレオマイシン、サイクロセリン、エンビオマイシン、リファンピシン、ナイスタチン、トリコマイシン、アムホテリシンB、グリセオフルビン、バリオチン、ピロールニトリン、シッカニン、ニトロフラントイン、5-ヨード-2-デオキシウリジン、セファメジン、フォスフォマイシン、N-ホルムイミドイルフェリマイシン1水和物などが挙げられる。

2) 化学療法剤

酢酸マフェニド、スルファジアジン、スルファ

フェナム酸、コルヒチン、アフェキリマック、アロプリノール、オキシアリノール、イブヘナック、フェンブフェン、ジフルニサル、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フェノプロフェン、ベンダザック、ピロキシカム、フルルビプロフェン等が挙げられる。

6) ステロイド系抗炎症剤

例えばアムシノイド、甘草酸酢酸アレドニゾロン、甘草酸ジフルコルトロン、甘草酸ベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、リルシノニド、ヒドロコルチゾン、ビバル酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルオロメトロン、フルド-ロキシコルチド、アレドニゾロン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸ベクロメタゾン、ベタメタゾンメチルアレドニゾロン、メチルアレドニゾロンアセテート、酢酸ヒドロコルチゾン等が挙げられる。

ジアジン銀、スルファメトキサゾールナトリウム、スルフィソミジン、スルフィソミジンナトリウム等の外用リルファ剤が挙げられる。

3) 静菌・殺菌・消毒剤

ヨウ素、ポビドンヨード、ジコードヒドロキシプロパン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルロザニリン、ヘキサクロロフェン、クロルヘキシジン、ベンゾイルパーオキサイドトルナフタートなどが挙げられる。

4) 抗真菌剤

ナフチオメート、クロトリマゾール、グリセオフルビンなどが挙げられる。

5) 非ステロイド系抗炎症剤

例えばサリチル酸、アスピリン、アセトアミノフェン、アミノピリン、アンチピリン、オキシフェンブタゾン、スルピリン、インドメタシン、ジクロフェナックナトリウム、イブプロフェン、スリンダック、ナプロキセン、ケトプロフィン、エトフェナメート、サリチルアミド、トリエタノールアミンリリチレート、フルノキサム酸、メクロ

7) 制癌剤

5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、アレオマイシン、マイトマイシンC、アドリアマイシン、カルボコン、アクチノマイシンC、ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、クロモマイシンA、L-アスバラキナーゼ、ビシバニール、ビンブラスチン、ピンクリスチンなどが挙げられる。

8) 向精神剤

クロルプロマジン、レゼルビル、クロルジアゼポキシド等が挙げられる。

9) 局所麻酔薬

ベンゾカイン、プロカイン、プロポキシカイン、ジブカイン、リドカイン、メピバカイン、アピバカイン、テトラカインなどが挙げられる。

10) 抗パーキンソン病剤

L-ドーパ、クロルソキサゾンなどが挙げられる。

11) 性ホルモン剤

エストロゲン、アンドロゲン、エストランジオ

ール、テストステロン、プロゲステロンなどが挙げられる。

12) 抗発汗剤

例えばアロバンテリンプロマイド、スコボラミン、第四級アシロキシメチルアンモニウム塩などが挙げられる。

13) サンスクリーン剤

例えばp-アミノ安息香酸、p-ジメチルアミノ安息香酸あるいはそれらのアルキルエステルなどが挙げられる。

14) 抗アレルギー剤

例えばシクロヘプタジーンハイドロクロライド、クロモグリク酸ナトリウム、ケトチフェンなどが挙げられる。

15) 抗不整脈剤

例えばアセブトロール、アルブレノロール、インデノロール、カルテオロール、ブクモロール、ソフィトロール、プブラノロール、プロブラノロール、ピンドロールなどが挙げられる。

19) 筋弛緩剤

例えばジアセバムなどが挙げられる。

20) 制吐剤

例えばクロルプロマジンなどが挙げられる。

21) 乾癬治療剤

例えばメトキサレンなどが挙げられる。

22) 皮膚軟化剤あるいは皮膚緩和剤

例えばヒドロコルチゾン、尿藻、ヘパリン、コンドロイチン硫酸などが挙げられる。

23) プロスタグランジン類

例えばプロスタグランジンF₂、プロスタサイクリン、プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂、7-チアプロスタグランジンE₁、16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-7-チアプロスタグランジンE₁、16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロペンチル-7-チアプロスタグランジンE₁、16,16-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE₁、17,20-ジメチル-7-チアプロスタグランジンE₁、16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-Δ²-7-チアプロスタグランジンE₁、16,16-ジメチル-Δ²-7-チアプロスタグランジンE₁、7-フルオロプロスタリイクリン、5-フルオロプロスタサイクリン、16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシルプロスタサイクリン、16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロペンチルプロスタサイクリンなどが挙げられる。

16) 抗高血圧剤

例えばレセルピン、レシナミンなどのラウアルフィアルカロイド類。

クロニジン、ブラソシン、ナシル酸ジヒドロエルゴトキシン、メチ克蘭、メチルドーパ、グアネチジン、ベタニジンなどが挙げられる。

17) 血管拡張剤

例えばエフロキシート、エタフェノン、オキシフェドリン、カルボクロメン、ジラセブ、ジルチアゼム、トリメタジジン、四硝酸ペンタエリスリトール、ジピリダモール、硝酸イソソルビド、トラビジル、ニトログリセリン、ニフェジピン、ブレニラミン、モルシドミン、リン酸トロールニトラー、イノシトールヘキサニコチネート、イソクスプリン、ナイリドリン、クエン酸ニカメター、シ克蘭デレート、シンナリジン、ニコチニックアルコール、ヘプロニカートなどが挙げられる。

18) 血管補強剤

例えばルチンなどが挙げられる。

ル-Δ²-7-チアプロスタグランジンE₁、

16,16-ジメチル-Δ²-7-チアプロスタグランジンE₁、7-フルオロプロスタリイクリン、5-フルオロプロスタサイクリン、16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロヘキシルプロスタサイクリン、16,17,18,19,20-ペンタノル-15-シクロペンチルプロスタサイクリンなどが挙げられる。

24) 脂溶性ビタミン類

例えば1,25-ジヒドロキシビタミンD₃、1α-ヒドロキシビタミンD₃、1,24-ジヒドロキシビタミンD₃、24,25-ジヒドロキシビタミンD₃、1α,25-ジヒドロキシビタミンD₃、26,23-ラクトン、25-ヒドロキシビタミンD₃、26,23-ラクトンなどが挙げられる。

25) 酵素製剤

例えばトリプシン、パパイン、プロテアーゼ、リゾチーム、ストレプトキナーゼ、プラスミン、ウロキナーゼ、ヒアルロニダーゼ、α-キモトリプシン、セラチオペプチターゼ、プロメライン、セミアルカリペプチターゼなどが挙げられる。

26) ペプチドホルモン類

例えばインシュリン、アンジオテンシン、パソプレシン、フェリプレシン、プロチレリン、ゴナトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン、プロラクチン、ソマトロピン、サイロトロピン、黄体形成ホルモン、カルシトニン、カリクレイン、バラサイリン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、血清性性腺刺激ホルモンなどが挙げられる。

27) 糖尿病治療剤

例えばグリベンクラミド、グリクラミドなどが挙げられる。

28) 多糖類

例えばヘパリン、コルドロイチン硫酸などが挙げられる。

29) 動植物抽出エキス類

例えば人胎盤水溶性エキスなどが挙げられる。

30) 菌体エキス類

例えばPSKなどが挙げられる。

加えられる。ローション剤の場合には、エタノール、グリセリン、ブチレングリコールなどが、溶液剤の場合には、エタノール、精製水、グリコールなどが通常使用される。懸濁剤の場合には、トラガント、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、CMCなどが通常使用される。坐剤の場合には、カカオ脂、バーム油、ヤシ油、分画ココナツ油などの油脂およびワセリンなどが通常使用される。錠剤、顆粒剤、細粒剤等の場合には、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、デンプンなどの通常使用される基剤が用いられる。またフィルム剤の場合にも、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどの基剤が使用される。

これらの製剤用の基剤等を含有する本発明の吸収促進剤を含有する組成物は、通常行なわれている公知の方法によって製造することができる。

31) その他

例えばインターフェロン、インターロイキンなどが挙げられる。

本発明の吸収促進剤にあっては、これらの薬物とともに本発明の化合物を任意の量で使用することができるが、安全かつ有効な量としては0.01~20%の割合で配合することが好ましい。

本発明の吸収促進剤は、皮膚もしくは毛髪・爪などに適用する外用剤、またはその他の生体膜等に適用する製剤、例えば経口剤、坐剤、口腔剤、鼻剤および眼剤等として、軟膏、クリーム剤、ローション剤、溶液剤、懸濁剤、錠剤、顆粒剤、フィルム剤等に成形されるが、かかる成形しようとする剤型に応じて他の成分を含有せしめることができる。

例えば軟膏剤として成形される場合には、本発明の吸収促進剤を含有する組成物には、ミツロウ、植物油、ラノリン、ホウ酸、白色ワセリンなどが加えられる。クリーム剤として用いる場合には、油脂、ロウ、高級脂肪酸、高級アルコールなどが

〔実施例〕

以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、勿論、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

実施例 1

N-ビニル-2-ピロリドン 1.11 g、n-ノニルメルカプタン 1.60 g、アゾビスイソブチロニトリル 8.0mgおよびベンゼン20mlの混合物を還流温度で2~3時間加熱攪拌した。反応液を水洗・乾燥した後、溶媒を減圧留去し蒸留することにより黒色の1-(2-ノニルチオエチル)アジシクロペンタン-2-オン 2.01 gを得た。

この物質の形状、沸点および元素分析値は下記の通りであった。

形 状	黒色透明オイル
沸 点	122~127℃/0.2mmHg
元素分析値	C ₁₀ H ₁₇ NOS
理 論 値	C: 66.37 H: 10.77 N: 5.16
実 測 値	C: 66.43 H: 10.62 N: 5.20

実施例 2

60%の水素化ナトリウム 0.80 g および乾燥トルエン 100 ml の混合物にアザシクロペンタン-2-オン 1.70 g のトルエン溶液を滴加した後、1時間加熱還流した。その後アリルプロマイド

2.42 g を加え更に12時間加熱還流した。次いで反応物を水洗・乾燥し溶媒を減圧留去した。蒸留によって得られた油状物 2.15 g と n-ノニルメルカプタン 2.76 g、アゾビスイソプロチロニトリル 14 ml およびベンゼン 30 ml の混合物を還流温度下で 2~3時間加熱攪拌した。反応液を水洗・乾燥した後、溶媒を減圧留去し蒸留することにより無色の 1-(3-ノニルチオプロピル)アザシクロペンタン-2-オン 4.04 g を得た。

この物質の形状、沸点および元素分析値は下記の通りであった。

形 状 無色透明オイル

沸 点 128~132℃ / 0.2 mm Hg

元素分析値 $C_{16}H_{21}NOS$

理 論 値 C : 67.32 H : 10.94 N : 4.91

元素分析値 $C_{16}H_{21}NOS$

理 論 値 C : 67.32 H : 10.94 N : 4.91

実 測 値 C : 67.51 H : 10.84 N : 4.97

実施例 4~14

実施例 1~3 の方法に準じて、第 1 表に示す化合物を合成した。

実 測 値 C : 67.22 H : 10.88 N : 4.87

実施例 3

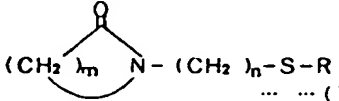
60%水素化ナトリウム 0.69 g および乾燥トルエン 100 ml の混合物にアザシクロペンタン-2-オン 1.46 g のトルエン溶液を滴加した後 1時間加熱還流した。その後 1,5-ジプロモペンタン 1.9 g を加え更に12時間加熱還流した。次いで反応物を水洗・乾燥し溶媒を減圧留去した。蒸留によって得られた油状物 3.22 g と n-ヘプチルメルカプタン 1.82 g、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU) 2.30 g およびベンゼン 100 ml の混合物を室温で約 1日攪拌した。次いで反応液を水洗・乾燥し溶媒を減圧留去した。蒸留により無色の 1-(5-ヘプチルチオペンチル)アザシクロペンタン-2-オン 3.63 g を得た。

この物質の形状、沸点および元素分析値は下記の通りであった。

形 状 無色透明オイル

沸 点 129~134℃ / 0.2 mm Hg

第 1 表

一般式 (I) で表わされる本発明の目的化合物				
				
実施例 No.	m	n	R	沸 点 (℃/mmHg)
4	3	2	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	117~122 / 0.2
5	3	2	-(CH ₂) ₉ -CH ₃	130~135 / 0.2
6	3	3	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	122~128 / 0.2
7	3	3	-(CH ₂) ₉ -CH ₃	134~139 / 0.2
8	3	4	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	125~131 / 0.2
9	3	4	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	130~134 / 0.2
10	3	5	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	124~129 / 0.2
11	3	6	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	126~131 / 0.2
12	3	6	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	129~133 / 0.2
13	4	3	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	138~143 / 0.2
14	4	3	-(CH ₂) ₉ -CH ₃	143~149 / 0.2

実施例15

次の軟膏処方調製される。

	重量%
ケトプロフェン	5.0
プロピレングリコール	3.0
ミリスチン酸イソプロピル	2.0
白色ワセリン	87.0
実施例5の化合物	3.0

実施例16

次の軟膏処方調製される。

	重量%
ジソグウムクロモグリケート	1.0
ポリエチレングリコール4000	43.0
セチルアルコール	5.0
ポリソールベート60	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	5.0
プロピレングリコール	15.0
ポリエチレングリコール300	23.0
実施例5の化合物	3.0

第 2 表

試験化合物	例数	累積透過量(μM)		最終透過率(%)	倍率
		24時間後	48時間後		
対 照 群	2	15.5±2.0	42.4±5.9	23.4	1.0
実施例5の化合物	4	64.6±9.3	140.4±0.9	77.5	3.3

第2表に示されるように、本発明の化合物の添加により顕著な吸収促進作用が認められた。

実施例18

次のクリーム処方調製される。

	重量%
プレドニゾロン	3.0
トリエタノールアミン	0.1
グリセリン	3.0
モノステアリルグリセリン	4.0
ステアリン酸	15.0
精 製 水	69.9
実施例6の化合物	5.0

実施例19

次の溶液処方調製される。

実施例17

次の溶液処方調製される。

	重量%
ケトプロフェン	2.8
エタノール	47.1
精 製 水	47.1
実施例5の化合物	3.0

雌性ヘアレスマウス(9週齢)の背部皮膚を用いてケトプロフェンの経皮吸収に及ぼす影響を拡散セルを用いて検討した。すなわち、ドナー側にケトプロフェン製剤(前記組成物)0.5mlを添加し、レセプター側に透過するケトプロフェン量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。

得られた結果を第2表に示す。

倍率 = 試験化合物の48時間でのケトプロフェンの透過量 / 対照群の48時間でのケトプロフェンの透過量

	重量%
5-フルオロウラシル	1.8
エタノール	47.6
精 製 水	47.6
実施例5の化合物	3.0

雌性ヘアレスマウス(9週齢)の背部皮膚を用いて5-フルオロウラシルの経皮吸収に及ぼす影響を拡散セルを用いて検討した。すなわち、ドナー側に5-フルオロウラシル製剤(前記組成物)を0.5ml添加し、レセプター側に透過する5-フルオロウラシル量をHPLCにて測定した。

得られた結果を第3表に示す。

倍率 = 試験化合物の48時間での5-フルオロウラシルの透過量 / 対照群の48時間での5-フルオロウラシルの透過量

第 3 表

被 験 化 合 物	例 数	累積透過量 (μM)		透過率 (%)	倍率
		24時間後	48時間後		
対 照 群	3	104±10	206±26	19.3	1.0
実施例5の化合物	4	465±83	963±22	90.0	4.7
1-メチル-2-ピロリドン	4	83±15	192±20	17.9	0.9
1-エチル-2-ピロリドン	4	96±15	178±9	16.0	0.9

第3表に示されるように、対照群に比べ本発明の化合物は顕著な吸収促進作用が認められるが、比較薬の活性はほとんど認められなかった。

実施例20

次の坐剤処方調製される。

	含量 %
ケトプロフェン	3.0
カカオ脂	96.0
実施例1の化合物	1.0

実施例21

次の溶液処方調製される。

含量 %

第 4 表

被 験 化 合 物	ピンドロール血中濃度 (ng/ml)	倍率
対 照 群	16.8± 9.4	1.0
実施例1の化合物	583.6± 102.7	30.0
実施例3の化合物	682.7± 88.2	40.6
実施例7の化合物	538.4± 63.7	32.0
Azone	400.2± 81.6	23.8
対 照 群	11.4± 2.7	1.0
実施例5の化合物	545.1± 89.6	47.8
1-メチル-2-ピロリドン	21.8± 16.7	1.9
1-エチル-2-ピロリドン	31.6± 27.5	2.8
ピロリドンカルボン酸	23.8± 12.9	2.1

第4表に示されるように、本発明の化合物は、対照群に比較して顕著なピンドロールの経皮吸収増大が認められ、また、比較化合物と比較しても良好な吸収促進作用を示した。本実験において投与部位の皮膚は本発明の化合物を用いた場合、紅斑や浮腫等の異常は認められなかった。

実施例22

次の溶液処方調製される。

含量 %

ピンドロール	4.0
プロピレングリコール	46.5
エタノール	46.5
実施例5の化合物	3.0

Wistar 系雄性ラット（体重約 200～250g）を1群 4匹として用いた。電気バリカンおよび電気カミソリで剪毛した背部皮膚にピンドロール含有製剤（前記組成物）を 150μl / 2.5× 2.5cm に密封貼付した。適用 3時間後に採血し、血中のピンドロール濃度を HPLC により定量した。

得られた結果を第4表に示す。

倍率 = 被験化合物のピンドロール血中濃度 / 対照群のピンドロール血中濃度

ピンドロール	0.4
エタノール	48.3
精 製 水	48.3
実施例5の化合物	3.0

雌性ヘアレスマウス（9週齢）の背部皮膚を用いてピンドロールの経皮吸収に及ぼす影響を拡散セルを用いて検討した。すなわち、ドナー側にピンドロール製剤（前記組成物） 0.5μl を添加し、レセプター側に透過するピンドロール量を HPLC にて測定した。

得られた結果を第5表に示す。

倍率 = 被験化合物の48時間でのピンドロールの透過量 / 対照群の48時間でのピンドロール透過量

第 5 表

被 験 化 合 物	例 数	累積透過量 (μM)		最終透過率 (%)	標準 偏差
		24時間後	48時間後		
対 照 群	4	1.6± 0.1	3.7± 0.3	2.1	1.0
実施例5の化合物	4	50.0± 7.0	127.6± 4.8	72.0	34.5
1-エチル-2-ピロリドン	4	1.3± 0.1	2.7± 0.2	1.5	0.7
ピロリドンカルボン酸	4	1.0± 0.0	1.9± 0.1	1.1	0.5

第5表に示されるように、対照群に比べ本発明の化合物は顕著な吸収促進作用が認められる。また、比較化合物と比較しても同様に顕著な吸収促進作用が認められる。

実施例 23

次のローション処方調製される。

	重量%
D-アミノ安息香酸	1.0
ヒチルアルコール	15.0
プロピレングリコール	10.0
ラウリル酸ナトリウム	15.0
精製水	50.0
実施例3の化合物	9.0

抑制率 = $\left[1 - \left(\frac{\text{対照群Bまたは被験群の血糖値} - \text{正常群の血糖値}}{\text{対照群Aの血糖値} - \text{正常群の血糖値}} \right) \right] \times 100$

第 7 表

被験化合物	血糖値 (mg/dl)	抑制率 (%)
正 常 群	70± 4	—
対 照 群 A	154±10	—
対 照 群 B	157±7	— 3.6
実施例5の化合物	115± 4	46.4
Azone	133±13	25.0

第7表に示されるように、対照群B（グリベンクラミドだけ）では、対照群Aに比べて全く血糖降下作用は認められないが、本発明の化合物には顕著な吸収促進作用がありグリベンクラミドが経皮吸収され血糖降下作用が認められた。また、その吸収促進作用は比較薬として用いたA zoneよりも強力であった。

実施例 25

次の噴霧スプレーが調製される。

実施例 24

次の溶液処方調製される。

第 6 表

	対照群A	対照群B	被験群
グリベンクラミド	0	0.6	0.6
エタノール	50	49.85	48.2
精製水	50	49.85	48.2
実施例5の化合物またはAzone	0	0	3.0

24時間絶食したWistar系雄性ラット（体重約200～250g）を1群4匹として用いた。電気バリカンおよび電気カミソリで脱毛した背部皮膚に、グリベンクラミド製剤を175μl / 2.5×2.5cmに密封貼付し、3時間後に20%グルコース1.5mlを皮下注射した。グルコース処理2時間後に採血し血糖値を測定した。なお、正常群として絶食のみを、対照群Aとして薬物を含まない基剤だけを、また、対照群Bとして被験化合物を含まない群をそれぞれ設けた（前記組成物）。

得られた結果を第7表に示す。

	重量%
ケトプロフェン	1.0
イソプロビルミリスレート	1.0
エタノール	20.0
実施例7の化合物	3.0
フレオン	75.0

実施例 26

次の溶液処方調製される。

	重量%
フェノールレッド	0.07
精製水	96.93
実施例5の化合物	3.0

雌性ヘアレスマウス（9週齢）の背部皮膚を用いて経吸収性の化合物であるフェノールレッドの透過に及ぼす影響を拡散セルを用いて検討した。すなわち、拡散セルに背部皮膚を装着し、ドナー側にフェノールレッド2mMを含む生理食塩水溶液（前記組成物）0.5mlを添加した後、レセプター窓に透過するフェノールレッド量を吸光度計（OD 559 nm）にて測定した。

得られた結果を第8表に示す。

倍率 = 被験化合物の48時間でのフェノールレッドの透過量 / 対照群の48時間でのフェノールレッドの透過量

第8表

被験化合物	例数	累積透過量 (μM)		最終透過率 (%)	倍率
		24時間後	48時間後		
対照群	3	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.2	0.8	1.0
実施例5の化合物	3	24.5 ± 6.0	51.9 ± 9.9	69.2	86.5

第8表に示されるように、対照群に比較して本発明の化合物は顕著な吸収促進作用が認められた。

実施例27

次の懸濁液方が調製される。

	量 (%)
グリベンクラミド	1.0
モノオレオイルグリセリン	
ピログルタミン酸エステル	47.0
精製水	47.0
実施例9の化合物	5.0

得られた結果を第9表に示す。

総合評価 = (0時間後での評価 + 48時間後での評価) / 2

0 ~ 2点	軽度
2 ~ 6点	中程度
6 ~ 8点	強度

第9表

被験化合物	例数	平均刺激スコア			総合評価
		0時間後	24時間後	48時間後	
対照群	3	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.0 ± 0.0	軽度
実施例5の化合物	3	0.3 ± 0.3	0.3 ± 0.3	0.5 ± 0.5	軽度
Azone	3	3.8 ± 1.3	3.8 ± 1.7	5.5 ± 1.9	中程度

第9表に示されるように、本発明の化合物は、対照群と同様にほとんど皮膚刺激作用は認められなかった。しかし、比較化合物として用いたAzoneには中程度の刺激作用が48時間後まで持続して認められた。

本実験結果より、本発明の化合物の皮膚刺激作

実施例28

次の錠剤処方調製される。

	量 (%)
クロラムフェニコール	5.0
無水ケイ酸	25.0
結晶セルロース	35.0
コーンスターチ	20.0
ヒドロキシプロピルセルロース	10.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
実施例12の化合物	3.0

実施例29

本発明の化合物の局所毒性の一環として、家兎での皮膚一次刺激試験を実施した。

すなわち、前日に背部を剪毛した3匹の日本在来種家兎(体重 2.5 ~ 3.0 kg)の背部に、本発明の化合物を3%含有するポリエチレングリコール300溶液 100 μl を滴下したパッチテスト用絆創膏を24時間密封貼付した。絆創膏除去 0、24、48時間後の皮膚反応をDraizeの方法に準じて評価した。

用は極めて弱いことが判明した。

実施例30

本発明の化合物の全身毒性の一環として、ラットでの皮下投与における急性毒性試験を実施した。

すなわち、Wistar系雄性ラット(体重 100 ~ 120 g)を1群 4 ~ 5匹とし、頸部皮下に被験化合物を投与した。投与後一週間の一般症状、体重変化および死亡の有無を観察した。

得られた結果を第10表に示す。

第10表

被験化合物	LD (g/kg)
実施例5の化合物	> 5
1-メチル-2-ピロリドン	< 5
1-エチル-2-ピロリドン	< 5
ピロリドンカルボン酸	< 5
Azone	> 5

第10表から、本発明の化合物は、皮下投与において異常な症状および死亡例は認められなかった。以上の結果から本発明の化合物は、極めて弱い安

全性を有することが判明した。

以上の実施例の結果から明らかな如く、本発明の化合物は生体膜、特に皮膚からの薬物の浸透・透過に対して公知化合物より強力な増強作用を有するものであり、局所毒性および全身毒性が極めて低く、高い安全性を有することが判明した。

〔発明の効果〕

本発明のアザシクロアルカン誘導体は、本発明者らによって合成された新規構造を有する化合物である。この化合物は前記実施例から明らかな如く、薬物の生体膜の浸透性および透過性に対して顕著な増強作用を有し、かつ生体膜への局所毒性および全身毒性等は極めて弱く高い安全性を有するものである。

また、本発明の化合物を薬物とともに含有してなる組成物は、皮膚、鼻、口腔、直腸、膣等の投与した局所部位で薬理作用を期待する局所性薬剤、または全身作用を期待する全身性薬剤としていずれにも非常に有用なものである。

第1頁の続き

⑨Int.Cl.⁴

C 07 D 227/087

識別記号

庁内整理番号

8413-4C

⑫発明者 境

美 智 順

福岡県三潴郡城島町檜津1412-13

昭和62年4月28日

特許庁長官 黒田 明 貴 殿

1. 事件の表示

昭和61年 特 許 願 第79174号

2. 発明の名称

アザシクロアルカン誘導体および該誘導体を有効成分とする吸収促進剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

居 所 佐賀県杵臼市山代大官町408番地

名 称 久 光 製 薬 株 式 会 社

代表者 中 富 博 隆

4. 代 理 人 〒105

住 所 東京都港区虎ノ門三丁目8番1号

虎ノ門電気ビル 電話(501)9370

氏 名 (6899) 弁理士 伊 東 辰 雄



5. 補正の対象

「明細書の発明の詳細な説明の欄」

6. 補正の内容

1. 明細書第16頁第11～12行の“ナフチオメート、… などが挙げられる。”を、「ナフチオメート、クロトリマゾール、グリセオフルビン、シッカニン、トリコマイシン、ナイスチン、ピロールニトリン、エキサラミド、塩酸クロコナゾール、硝酸イソコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、ミコナゾール、チオコナゾール、トルシクラート、バリオテン、ハロプロジン、フェニルヨードウンデシノエート、ビフォナゾール、ナフティフィン、クトコナゾール、シクロピロックス、オラミンなどが挙げられる。」に訂正する。

2. 同書第17頁第 1～ 2行の“アロプリノール、オキシプリノール、イブヘナック”を、「イブフェナック、ロキソプロフェン」に訂正する。

3. 同書第21頁第11行の“フロスタグランジンF”を、「フロスタグランジンF₂」に訂正する。

る。

4. 同書第25頁第17～18行の“基剤等を含む本発明の吸収促進剤”を、「基剤等を含むし、かつ本発明の吸収促進剤」に訂正する。

5. 同書第36頁第 4行の“実施例5の化合物”を、「第4表に示す本発明の化合物」に訂正する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.